DES

N° 384

URÉTHANES

SYNTHÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

le 28 juillet 1886,

PAR

Joseph GAU

Né à Labastide-Rouairoux

Lauréat de l'École supérieure de Pharmacie
Ex-Interne des hôpitaux (Concours 8 janvier 1884)

Pour obtenir le grade de Pharmacien de 1re classe

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CRISTIN, SERRE ET RICOME, RUE VIEILLE-INTENDANCE, 5
SERRE ET RICOME, SUCCESSEURS
1886

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553210_0155

École Supérieure de Pharmacie de Montpellier.

PROFESSEURS

MM. J.E. DIACON (I. P. ✿), DIRECTEUR *Chimie générale.*

J.-E. PLANCHON ✿ ✠✠ (I. P.) *Histoire naturelle des médicaments.* / *Botanique.*

F. JEANJEAN (I. P. ✿)..... *Chimie analytique et Toxicologie*

L. SOUBEIRAN ✠✠✠✠..... *Pharmacie.*

A. IMBERT..... *Physique.*

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM. MASSOL, chargé du cours..... *Minéralogie.*

COURCHET, chargé du cours... *Matière médicale.*

GAY, chargé du cours..... *Pharmacie chimique.*

B. CAUVY (I. P. ✿), professeur honoraire

AGRÉGÉS

MM. TH. MALOSSE ✠.

G. MASSOL.

L. COURCHET.

F. GAY.

Secrétaire : F.-J. BLAISE

NOTA.— L'Ecole de pharmacie n'accepte la responsabilité d'aucune des opinions émises par les candidats, dans les Thèses ou Synthèses qui lui sont présentées.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA SŒUR

A MES PARENTS

J. GAU.

A MES MAITRES

de l'École de Montpellier

A MES COLLÈGUES D'INTERNAT

A MES AMIS

J. GAU.

INTRODUCTION.

L'opium, quelques plantes appartenant à la famille des Solanées et les alcaloïdes qu'on en retire étaient les seuls médicaments qui, au commencement de ce siècle, étaient à la disposition du médecin pour faciliter le sommeil et calmer la douleur.

Ces médicaments, d'une efficacité incontestable quand ils sont employés comme stupéfiants et narcotiques, sont la plupart du temps infidèles quand on veut amener un sommeil calme et obtenir un repos réparateur ; car rien ne ressemble moins au sommeil que l'ivresse lourde provoquée par l'opium et la stupeur produite par les Solanées.

Ce n'est que depuis une trentaine d'années que s'est répandu l'emploi du bromure de potassium et du chloral. Ce dernier surtout a été précieux pour le médecin, car son action provoque un sommeil se rapprochant beaucoup du sommeil physiologique. Mais à côté de ces avantages se placent de sérieux inconvénients. Sans nous arrêter au goût désagréable qu'il possède, ce qui empêche beaucoup de personnes et surtout les enfants de le prendre, nous citerons l'irritation violente de l'estomac qu'il détermine lorsqu'il est administré à une

dose élevée, dose souvent nécessaire pour obtenir l'effet désiré, et lorsque son emploi est continué pendant un certain temps.

Le bromure de potassium de même que le chloral rend de grands services, mais il n'est pas à proprement parler un hypnotique; il agit, suivant Bridd, sur les extrémités des nerfs excités, calme cette excitation et rend par suite le sommeil possible.

Pris à doses faibles ou moyennes mais pendant longtemps, le bromure de potassium produit de la paresse intellectuelle, la perte de la mémoire, une dépression morale plus ou moins marquée, de l'affaissement général et une mélancolie profonde qui rendent tout travail impossible.

De nos jours, les recherches des thérapeutistes se sont dirigées du côté des hypnotiques et un grand nombre de ces médicaments, fournis pour la plupart par la chimie organique, ont été préconisés.

Nous citerons la paraldéhyde, l'hypnone, l'hopéine.

La paraldéhyde possède des propriétés hynoptiques qui lui assignent une place à côté du chloral. Elle doit être préférée à celui-ci quand on veut obtenir une action rapide et intense; mais il est des personnes absolument réfractaires sur lesquelles la paraldéhyde ne produit aucun effet; de plus, elle irrite les voies respiratoires, influence parfois fâcheusement

le tube digestif et peut troubler profondément la nutrition si on continue son emploi pendant longtemps (1).

L'action hypnotique de l'hypnone, nom donné par M. Dujardin-Beaumets à l'acétophénone, n'est pas encore admise par tous les thérapeutistes. MM. Mairet et Combemale, après de remarquables travaux sur ce médicament, ont pu conclure que cette substance n'est pas hypnotique. Cette conclusion basée sur des expériences physiologiques et sur des observations cliniques nombreuses paraît être vraie. D'un autre côté, M. Dujardin-Beaumetz, tout en reconnaissant que l'action somnifère de l'acétophénone est inconstante, infidèle, que cette substance réussit merveilleusement dans certains cas et échoue dans d'autres, sans qu'il ait pu trouver la cause de cette différence, continue à admettre que l'acétophénone est un hypnotique.

Quoi qu'il en soit, l'hypnone est un de ces médicaments incertains et infidèles dont l'indication ne se présente que très rarement et sur lesquels le praticien ne peut s'appuyer avec confiance pour obtenir l'effet qu'il désire.

L'hopéine est un alcaloïde découvert par Williamson et Springmühl dans les houblons sauvages de l'Amérique et dont l'action, suivant certains auteurs, paraît comparable sinon supérieure à celle de la morphine.

Il existe dans le commerce deux sortes d'hopéine bien différentes d'aspect. L'une qui se présente sous la forme d'une poudre brune, à odeur forte de houblon, a été analysée par M. Dujardin-Beaumetz et reconnue par ce savant

(1) Clément. De la paraldéhyde, 1885, Thèse de doctorat, Montpellier.

pour n'être qu'un mélange de morphine et de lupulin. La seconde, qui est celle qui a été découverte par Williamson et Springmühl, se présente sous la forme d'une poudre cristalline d'un blanc éblouissant ou en aiguilles longues de plus de 1 centimètre, elle est difficilement soluble dans l'eau, a un goût extrêmement amer et une odeur caractéristique de houblon.

Les effets de cette hopéine ne sont pas encore bien connus, aussi de nouvelles recherches sont-elles nécessaires pour contrôler et compléter ce qui a été fait.

Restait à trouver un médicament qui, tout en possédant des propriétés réellement hypnotiques, ne présentât pas les inconvénients qui font rejeter ou restreindre l'emploi des médicaments que nous venons de citer.

C'est encore la chimie organique qui a doté la thérapeutique du chloral, de l'hypnone, de la paraldéhyde, qui nous fournira l'uréthane, corps qui paraît posséder toutes les qualités requises.

D'après Huchard, en effet, l'uréthane à la dose de 3 à 4 gr. a toujours donné lieu à la production d'un sommeil se rapprochant beaucoup du sommeil physiologique; et si l'on tient compte des avantages suivants qu'il présente: faible toxicité, grande solubilité dans l'eau, saveur non désagréable, facile administration chez les enfants, absence d'accidents consécutifs à son emploi, ce médicament paraît appelé à un

réel avenir thérapeutique, et c'est ce qui nous a décidé à faire son étude.

Nous avons divisé notre travail en trois parties :

Dans la première, nous étudierons les Uréthanes au point de vue chimique.

Dans la deuxième, nous ferons l'étude de l'Uréthane et du chloral-uréthane au point de vue physiologique.

Et la troisième sera consacrée à l'étude pharmaceutique de l'Uréthane proprement dit.

Que M. Mairet, professeur-agrégé à la Faculté de Médecine, qui nous a inspiré ce travail, reçoive ici nos plus vifs remerciements pour les excellents conseils qu'il nous a prodigués si largement et avec la plus entière bienveillance.

Nous ne saurions oublier ici notre excellent ami Combemale, dont le concours nous a été ici précieux pour la traduction des ouvrages allemands. Nous lui adressons nos plus vifs remerciements.

DES URÉTHANES

C'est dans le cours de ses belles recherches sur les éthers composés, que Dumas découvrit la famille des Améthanes. Cette famille est constituée par des corps obtenus en faisant réagir l'ammoniaque à l'état gazeux sur quelques éthers composés. Dans le cas particulier de l'éther éthylique de l'acide chlorocarbonique, la dissolution aqueuse d'ammoniaque se comporta absolument de la même manière que le gaz sec ; l'action fut très vive, il y eut dégagement de chaleur, production de sel ammoniac et formation d'un améthane.

La nouvelle substance obtenue, en raison de la composition qu'elle présente, fut considérée comme une combinaison d'urée et d'éther carbonique et reçut de Dumas le nom d'Uréthane.

Ce corps qui a pour formule $CO\begin{matrix}-NH^2\\-O-C^2H^5\end{matrix}$ est regardé aujourd'hui comme l'éther éthylique de l'acide carbamique $CO\begin{matrix}-NH^2\\-OH\end{matrix}$ et désigné sous le nom de carbamate d'éthyle.

On n'a pas pu obtenir à l'état de liberté cet acide carbamique qui peut être considéré comme de l'urée, dans laquelle on a remplacé NH^2 par OH.

$CO\begin{matrix}-NH^2\\-NH^2\end{matrix}$ Urée.

$CO\begin{matrix}-NH^2\\-OH\end{matrix}$ Acide carbamique.

Mais on connaît tout une série de composés:

$CO\begin{matrix}-NH^2\\-O-CH^3\end{matrix}$ Carbamate de méthyle.

$CO\begin{matrix}-NH^2\\-O-C^2H^5\end{matrix}$ Carbamate d'éthyle.

$CO\begin{matrix}-NH^2\\-O-C^5H^{11}\end{matrix}$ Carbamate d'Amyle.

qui ne sont autre chose que des éthers formés par l'acide carbamique et les alcools méthylique, éthylique, amylique et qui correspondent aux éthers des acides diatomiques et monobasiques amidés:

$CO\begin{matrix}-NH^2\\-O-C^2H^5\end{matrix}$ Uréthane.

$C^3H^4O\begin{matrix}-NH^2\\-O-C^2H^5\end{matrix}$ Lactaméthane.

Ces éthers sont désignés sous le nom générique d'Uréthanes.

Nous ne nous bornerons pas ici à faire l'étude chimique du carbamate d'éthyle ou uréthane proprement dit; nous étudierons aussi les principaux de ces composés, car suivant Takahaschi, ils possèdent à un degré plus ou moins élevé les propriétés hypnotiques de l'Uréthane.

CARBAMATE D'ÉTHYLE OU URÉTHANE $CO\begin{matrix}NH^2\\OC^2H^5\end{matrix}$.

Le carbamate d'éthyle a été découvert en 1833 par Dumas. Le savant chimiste l'obtint en faisant agir sur l'éther éthylique de l'acide chlorocarbonique $CO\begin{matrix}C^2H^5O\\Cl\end{matrix}$ de l'ammoniaque liquide et voici comment il procéda:

Il prépara 15 litres d'acide chlorocarbonique « acide qui offre une composition si simple et si remarquable, dit Dumas, que s'il réalisait toutes les réactions que l'on a droit d'en espérer, on parviendrait à reproduire à son aide les combinaisons les plus remarquables de la chimie organique. »

Pour obtenir cet acide, il exposa à la lumière solaire des ballons contenant des volumes égaux de chlore et d'oxyde de carbone; le mélange formé par ces deux gaz se décolora rapidement par suite de l'action de la lumière solaire et au bout de dix minutes la combinaison fut effectuée.

L'action de la lumière solaire n'est point indispensable au succès de l'opération, elle ne fait que hâter la combinaison qui s'effectue aussi, mais plus lentement (24 heures) à la lumière diffuse.

Dans le ballon renfermant les 15 litres d'acide chlorocarbonique ainsi obtenu, il fit passer 30 gr. d'alcool absolu.

Presque à l'instant, le ballon s'échauffa et le contenu prit une couleur ambrée, il agita le ballon et quand la réaction lui parut terminée, il laissa rentrer de l'air pour remplacer le gaz disparu. Au bout d'un quart d'heure, le liquide du ballon fut enlevé et mélangé à un égal volume d'eau distillée. Le mélange de ces deux liquides abandonné au repos, se sépara au bout de quelques instants en deux couches;

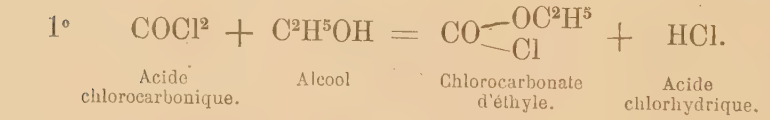
l'une pesante, d'aspect huileux, offrant toute l'apparence de l'éther oxalique, l'autre plus légère, aqueuse et fortement chargée d'acide chlorhydrique libre.

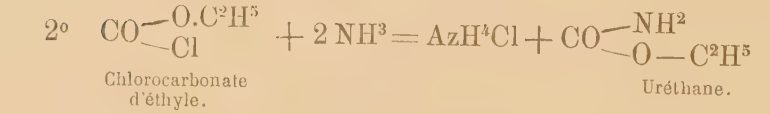
La liqueur huileuse soutirée et rectifiée au bain-marie sur du chlorure de calcium et de la litharge lui offrit tous les caractères d'un véritable éther.

Ce nouvel éther fut alors mis en contact avec de l'ammoniaque liquide et concentrée. La réaction qui se produisit alors fut tellement vive. qu'il y eut un dégagement de chaleur suffisant pour porter le mélange à l'ébullition. L'ammoniaque se trouvant en excès, tout l'éther disparut.

La réaction terminée, se trouvèrent en présence du chlorhydrate d'ammoniaque et une substance qui reçut de Dumas le nom d'Uréthane.

Les formules suivantes rendent compte de ce qui se passe dans les diverses phases de l'opération :





Tel est le procédé employé par Dumas pour obtenir le carbamate d'éthyle. Mais ce produit ainsi obtenu est généralement impur.

Pour le purifier, on fait évaporer dans le vide le produit de la réaction et cela jusqu'à parfaite dessication. Ce résultat obtenu, on le place dans une cornue dont on a chassé toute l'humidité et on distille dans un bain d'huile chauffée.

L'uréthane passe à la distillation sous la forme d'un liquide incolore qui, par refroidissement, se fige en une masse feuilletée et nacrée, onctueuse au toucher et ayant beaucoup de ressemblance avec le blanc de baleine.

Si la dissolution aqueuse de cette substance détermine un trouble dans les sels d'argent en solution, on doit procéder à une nouvelle distillation en ménageant la température.

En 1845, Cahours frappé des analogies étroites qui existent entre les éthers chlorocarbonique et carbonique, ainsi que de la manière dont le premier se comporte avec le gaz ammoniac sec, pensa qne ce dernier, en réagissant sur l'éther carbonique, devait lui aussi donner naissance à de l'uréthane. L'expérience vint pleinement confirmer ses prévisions.

La façon la plus pratique pour obtenir de l'uréthane, par le procédé indiqué par Cahours, est la suivante:

Ce procédé étant basé sur l'action du carbonate d'éthyle sur l'ammoniaque, la première opération consiste dans la préparation de cet éther, qu'on peut obtenir de deux différentes façons, soit en chauffant à 80 degrés de l'oxalate d'éthyle avec du sodium ou de l'éthylate de sodium, soit en faisant agir le brôme sur les éthers orthoformique et orthocarbonique. Ce carbonate d'éthyle, qui est un liquide incolore, mobile et d'une odeur agréable, est placé avec son volume d'ammoniaque liquide dans un flacon bouché, et l'opération est abandonnée à elle-même jusqu'à ce que l'éther ait complètement disparu. On doit opérer à la température ordinaire, car au-dessus de 100°, ce n'est plus du carbamate d'éthyle qui prend naissance, mais de l'urée.

Le liquide alcalin, produit de la réaction, évaporé dans le vide sec, on obtient comme résidu une substance parfaitement bien cristallisée, qui n'est autre chose que de l'uréthane.

La formation du carbamate d'éthyle, au moyen de l'éther carbonique et de l'ammoniaque, est facile à expliquer.

Un atome d'hydrogène de l'ammoniaque se porte sur le radical C^2H^5O de l'éther carbonique pour donner naissance à de l'alcool éthylique et le radical NH^2 se combine avec $CO-O-C^2H^5$ pour former l'uréthane, ainsi que cela est indiqué par la formule suivante:

$$\underset{\text{Carbonate d'éthyle.}}{CO\begin{matrix}-OC^2H^5\\-OC^2H^5\end{matrix}} + NH^3 = C^2H^5OH + \underset{\text{Uréthane.}}{CO\begin{matrix}-NH^2\\-O-C^2H^5\end{matrix}}$$

Wurtz, en 1851, indiqua un nouveau procédé pour la préparation de l'uréthane.

Ce procédé est basé sur l'action du chlorure de cyanogène sur l'alcool éthylique. Le chlorure de cyanogène se dissout en toutes proportions dans l'alcool sans réagir immédiatement sur ce liquide; mais si l'on abandonne la dissolution à elle-même pendant quelques jours, on voit bientôt s'y déposer des cristaux de sel ammoniac, dont la quantité augmente progressivement; quelquefois pourtant il arrive que la réaction se déclare subitement et devient tellement violente, qu'elle brise le vase renfermant le mélange. La combinaison du chlorure de cyanogène et de l'alcool est favorisée par la présence d'une petite quantité d'eau.

Voici le mode opératoire que l'on peut suivre pour obtenir le carbamate d'éthyle, par le procédé de Wurtz: on chauffe, pendant quelques heures au bain-marie et dans un vase scellé à la lampe, de l'alcool éthylique aqueux, saturé de chlorure de cyanogène. Au bout de ce temps, la réaction est terminée; on ouvre alors le vase, et le liquide qu'il contient renferme en solution trois produits: 1° une petite quan-

tité d'éther chlorhydrique, provenant de l'action secondaire de l'alcool sur l'acide chlorhydrique formé d'abord ; 2° de l'uréthane et 3° de l'éther carbonique:

$$C^2H^5OH + CAzCl + H^2O = CO\begin{matrix}OC^2H^5\\AzH^2\end{matrix} + HCl.$$

On filtre pour séparer le sel ammoniac et on soumet le liquide restant à la distillation, en ayant soin de recueillir à part ce qui passe entre 90° et 180°.

Quand la température atteint 180°, on voit se condenser dans le col de la corne et dans le récipient, une substance solide, parfaitement blanche : c'est l'uréthane.

Pour savoir si le carbamate d'éthyle ainsi obtenu est pur, on fait l'essai avec les sels d'argent; ceux-ci ne doivent pas être troublés par une dissolution aqueuse d'uréthane pur.

Tels sont les trois procédés qui seuls pendant longtemps ont permis aux chimistes de préparer le carbamate d'éthyle.

Ces trois procédés peuvent servir à préparer non seulement le carbamate d'éthyle, mais encore tous les éthers de l'acide carbamique; pour cela il n'y a qu'à remplacer l'alcool éthylique par les alcools méthylique, amylique, etc., suivant que l'on veut obtenir le carbamate de méthyle, le carbamate d'amyle, etc.

Wöhler et Fittig, dans leur Traité de chimie organique, citent deux nouvelles méthodes pour l'obtention de l'uréthane, méthodes beaucoup plus simples et beaucoup plus pratiques que les procédés que nous venons de décrire.

La première de ces méthodes consiste à faire bouillir pendant longtemps dans un tube scellé à la lampe de l'urée avec de l'alcool.

La réaction qui ne se produit qu'à la longue (plusieurs

jours) étant terminée, on casse le tube et on se trouve en présence d'uréthane et d'ammoniaque ainsi que le montre la formule suivante :

$$CO\begin{matrix}-NH^2\\-NH^2\end{matrix} + C^2H^5OH = CO\begin{matrix}-NH^2\\-O-C^2H^5\end{matrix} + NH^3$$

Urée. Uréthane.

On voit que l'hydrogène de l'oxhydrile de l'alcool se porte sur NH^2 de l'urée pour former de l'ammoniaque, et le radical C^2H^5O, prend la place de NH^2 pour donner naissance à de l'uréthane.

Le produit ainsi obtenu doit être soumis à la distillation afin d'être purifié.

Par la seconde de ces méthodes, on obtient plus facilement et plus rapidement l'uréthane que par le procédé que nous venons de décrire. Elle est basée sur l'action du nitrate d'urée sur l'alcool.

Pour opérer, on place dans un tube scellé un mélange de nitrate d'urée et d'alcool éthylique aussi privé d'eau que possible, et l'on porte le tube pendant quelques heures à la température de 120°-130°. La réaction étant terminée, on brise le tube et on traite le contenu par l'eau, on obtient ainsi une solution que l'on épuise par l'éther. Celui-ci dissout l'uréthane et par évaporation le laisse déposer en magnifiques cristaux:

$$NO^3H - CH^4N^2O + C^2H^5OH = CO\begin{matrix}-NH^2\\-O-C^2H^5\end{matrix} + NO^3NH^4.$$

Nitrate d'urée. Uréthane.

Wilm et Wischin, indiquent un nouveau procédé pour la préparation de l'uréthane.

Ce procédé se rapproche beaucoup de celui qui a été donné par Dumas. Au lieu de faire agir l'ammoniaque sur

le chlorocarbonate d'éthyle, ainsi que le faisait ce dernier, ces deux chimistes emploient l'aldéhyde ammoniaque. Il y a formation d'uréthane, d'aldéhyde et d'acide chlorhydrique dans la mesure de l'équation suivante :

$$CH^3CH\begin{matrix}OH\\NH^2\end{matrix} + Cl—CO—O—C^2H^5 = CO\begin{matrix}NH^2\\O—C^2H^5\end{matrix} + CH^3CHO + HCl.$$

Aldéhyde ammoniaque. — Chlorocarbonate d'éthyle. — Uréthane. — Aldéhyde.

Tels sont les procédés qui permettent aujourd'hui d'obtenir le carbamate d'éthyle et les autres éthers faisant partie de la famille des uréthanes.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DE L'URÉTHANE.

L'uréthane est une substance blanche, inodore quand elle est pure, possédant au contraire une odeur très désagréable, quand elle n'a pas été purifiée ; elle est fusible à la température de 88°, volatile et capable de distiller sans altération vers 180° à la condition qu'elle soit complètement sèche. Quand elle est humide et que dans cet état elle est soumise à la distillation, une partie se décompose en produisant des torrents de gaz ammoniac.

L'uréthane est très soluble dans l'eau, beaucoup plus à chaud qu'à froid. La dissolution de ce corps dans l'eau est accompagnée de phénomènes particuliers qui n'ont pas encore été signalés.

Nous avons observé que lorsqu'on fait dissoudre de l'uréthane dans l'eau, si l'on verse brusquement ce corps dans le dissolvant, il tombe au fond du vase où il se dissout lente-

ment sans présenter rien de particulier. Si, au contraire, on dépose un cristal d'uréthane à la surface du liquide, ce cristal est immédiatement animé d'un mouvement de giration analogue à celui que présente dans les mêmes conditions un morceau de camphre. Ce mouvement augmente à mesure que le cristal diminue par suite de sa dissolution, et finit par devenir si rapide que l'œil peut à peine le suivre. Si, au lieu de placer le cristal d'uréthane sur de l'eau froide, on le place dans de l'eau chaude, la dissolution s'effectue plus vite et le mouvement de giration est plus rapide, ce qui semble indiquer que la dissolution du cristal et son mouvement de giration sont intimément liés dans ce phénomène et qu'ils dépendent l'un de l'autre.

Dans le sens opposé à celui suivant lequel le cristal tourne, on voit jaillir de ce dernier des stries sirupeuses, comparables à celles formées par une goutte d'acide chlorhydrique tombant dans l'eau.

De même que pour le camphre, doit-on regarder ce mouvement de giration comme un effet de la tension superficielle, ou doit-on l'attribuer à d'autres causes, c'est ce que nous nous garderons bien de décider, laissant à d'autres, que cette question pourrait intéresser, le soin de l'élucider.

Quant à nous, nous nous contentons de signaler et de décrire le phénomène qui nous a paru intéressant et qui pourrait être de quelque utilité; l'uréthane, en effet, ne possède pas de propriétés qui permettent de le caractériser, et à défaut d'autres caractères, nous avons pensé que le phénomène physique que nous venons de décrire pouvait être utile et aider, au besoin, à la reconnaissance de l'uréthane à l'état cristallisé.

Comme nous venons de le voir, l'uréthane ne possède pas de réactions chimiques permettant de le caractériser, ce qui fait qu'il a été jusqu'ici impossible de le rechercher dans

l'urine, et de savoir en même temps s'il était éliminé en nature, ou s'il subissait une décomposition dans l'organisme, et par quelle voie se faisait l'élimination.

La dissolution aqueuse d'uréthane ne doit pas troubler les sels d'argent, le contraire serait la preuve que le corps obtenu serait souillé par la présence de corps étrangers ayant servi à sa préparation et incomplètement transformés.

L'uréthane est très soluble dans l'alcool et sa dissolution dans ce liquide n'est pas accompagnée des mêmes phénomènes que présente sa dissolution dans l'eau.

Ce corps est remarquable par la facilité avec laquelle il cristallise. «Le volume et la netteté des cristaux sont tels, dit Dumas, que je ne connais aucune substance qui offre une pareille disposition à cristalliser.»

La densité de vapeur est 3,14 mais la théorie exigerait 3,08.

Le carbamate d'éthyle se combine avec les aldéhydes avec élimination d'eau pour donner des composés cristallisés; cette propriété de l'uréthane est commune à tous les éthers qui composent la famille à laquelle ce corps a donné son nom.

C'est ainsi que:

l'**Ethylidène-Uréthane** $CH^3CH\begin{matrix}NH-CO-O-C^2H^5\\NH-CO-O-C^2H^5\end{matrix}$

se forme lentement par l'action de l'uréthane ordinaire sur l'acétaldéhyde:

$$CH^3CHO + 2\,CO\begin{matrix}NH^2\\O-C^2H^5\end{matrix} = H^2O + CH^3CH\begin{matrix}NH-CO-O-C^2H^5\\NH-CO-O-C^2H^5\end{matrix}$$

La réaction se fait rapidement et avec dégagement de chaleur si l'on verse dans le mélange quelques gouttes d'acide chlorhydrique étendu. Ce corps se présente sous la forme d'aiguilles, fusibles à la température de 126°, peu solubles dans l'eau froide, mais facilement solubles dans l'alcool et l'éther.

Sous l'influence des acides étendus, l'éthylidène-uréthane se décompose en aldéhyde et uréthane.

A 182°, il commence à entrer en ébullition en se décomposant partiellement; peu à peu la température s'élève à 250° et il distille, outre la substance non décomposée, une huile d'une densité plus forte que celle de l'eau et possédant une odeur piquante.

Schmidt a donné un nouveau procédé pour obtenir l'éthylidène-uréthane; ce procédé est absolument le même que celui qui a été indiqué par Wilm et Wischin pour la préparation de l'uréthane et qui consiste à faire agir sur le chlorocarbonate d'éthyle, l'aldéhyde ammoniaque. Mais tandis que Wilm et Wischin agissaient à une température élevée, Schmidt abandonne l'expérience à la température du laboratoire. Dans les deux cas, il se forme de l'éthylidéne-uréthane, mais celui-ci sous l'action de la chaleur et de l'acide chlorhydrique se dédoublait dans le premier cas, en aldéhyde et en uréthane, ce qui n'arrive pas dans le second.

Voici la façon d'opérer décrite par Schmidt:

On prend 32 grammes d'éther chloré de d'acide carbonique et 25 grammes d'aldéhyde ammoniaque; on les place dans un canon de fusil lâchement fermé et on les laisse à la température de la chambre. Au bout de trois jours, la solution s'est transformée en une masse cristalline blanchâtre. Cette substance est séparée du liquide et purifiée par des cristallisations successives dans aussi peu d'eau que possible.

Si dans la formule de l'éthylidène-uréthane

$$CH^3CH\begin{matrix}-NH-CO-O-C^2H^5\\-NH-CO-O-C^2H^5\end{matrix}$$

on remplace un ou deux atomes d'hydrogène par un ou deux atomes de chlore, on obtient deux nouveaux corps:

le **Monochloroéthylidène-uréthane.**

$$CH^2Cl.CH\begin{cases}NH - CO - O - C^2H^5\\NH - CO - O - C^2H^5\end{cases}$$

et le **Dichloroéthylidène-uréthane :**

$$CH\,Cl^2CH\begin{cases}NH - CO - O - C^2H^5\\NH - CO - O - C^2H^5\end{cases}$$

Ce dernier corps fut découvert par Stenhouse (*Annales de Liébig, vol. 32, page 92, 1840*) qui l'obtint par l'action du chlore sur une solution alcoolique de cyanure de mercure ou de cyanogène; mais ce ne fut que trente ans plus tard que Bischoff indiqua la constitution moléculaire de cette combinaison, et démontra que ce corps n'était autre que le dichloroéthylidène-uréthane.

Ce fut aussi Bischoff qui trouva que par l'action du chlore sur l'alcool fortement chargé de cyanogène et refroidi à zéro se formait le monochloroéthylidène-uréthane.

Plus tard, Schmidt prépara ces deux corps en quantité notable, par l'action directe du chlore sur l'uréthane.

Pour les obtenir de cette façon, on conduit le chlore sec en courant considérable sur l'uréthane chauffé à 90° ou 100°. Le chlore est absorbé et l'uréthane liquide à cette température se change peu à peu en une masse cristalline blanche.

Le nouveau produit insoluble dans l'eau, mais facilement soluble dans l'alcool, est obtenu pur sous la forme de fines aiguilles blanches par cristallisations successives dans l'alcool à 50°.

La formule de la combinaison du chlore et de l'uréthane peut être rendue par le schéma suivant :

$$1^{re}\ \text{Phase.}\quad \underset{\text{Uréthane}}{CO\begin{matrix}<^{NH^2}\\ _{O-C^2H^5}\end{matrix}} + Cl^6 = \underset{\text{Dichloraldéhyde.}}{C^2Cl^2H^2O} + \underset{\text{oxyde de carbone chloré.}}{COCl^2} + NH^4Cl + HCl.$$

$$2^{e}\ \text{Phase.}\quad 2\left(CO\begin{matrix}<^{NH^2}\\ _{O-C^2H^5}\end{matrix}\right) + C^2Cl^2H^2O = \underset{\text{Dichloroéthylidène-uréthane.}}{C^8H^{14}O^4N^2Cl^2} + H^2O.$$

L'Oxyde de carbone chloré se convertit en présence de l'eau en acide carbonique et acide chlorhydrique.

Le Dichloroéthylidène-uréthane chauffé avec de l'acide sulfurique concentré se dissout, et si dans cette solution acide on le précipite par l'eau, il ne paraît pas changé. Chauffé beaucoup plus fortement avec le même acide, il répand une odeur piquante offrant beaucoup de ressemblance avec celle du chloral.

Le point de fusion de cette substance est à 120° suivant Stenhouse et à 122° selon Schmidt.

L'Uréthane forme avec le Brome deux composés en tout comparables à ceux qu'il forme avec le chlore. Si dans la formule du monochloroéthylidène-uréthane, on remplace l'atome de chlore par un atome de brôme, on forme ainsi un nouveau corps qui aura pour formule :

$$CH^2BrCH\begin{matrix}<^{NH - CO - OC^2H^5}\\ _{NH - CO - OC^2H^5}\end{matrix}$$

Ce nouveau corps, c'est le **Monobromoéthylidène-uréthane** composé qui n'a été obtenu qu'une fois, d'une

façon accidentelle par l'action du brôme sur l'alcool cyanhydrique. Ce composé dont les propriétés ne sont pas encore bien connues, cristallise facilement et fond à la température de 142°.

Le **Dibromoéthylidène-uréthane** $C^8H^{14}Br^2Az^2O^4$ s'obtient sous la forme d'une masse floconneuse blanche, qui cristallise dans l'éther en longues aiguilles fusibles à la température de 115° à 116°.

(Bischoff, *Deutsch. Chem. Gesellsch.* 1872, p. 80).

L'anhydride acétique à la température de 150° décompose l'uréthane et il y a formation d'acétamide, d'acétate d'éthyle et d'acide carbonique dans la mesure de l'équation suivante :

$$\begin{matrix} NH^2 \\ | \\ CO-OC^2H^5 \end{matrix} + O\begin{matrix} C^2H^3O \\ C^2H^3O \end{matrix} = C^2H^3O.NH^2 + C^2H^3O^2C^2H^5 + CO^2.$$

Uréthane. — Anhydride acétique. — Acétamide. — Acétate d'éthyle.

(D. Creath, *Deutsch. Chem. Gesellsch.* 1875, p. 1182.)

A la température de 150°-160°, le chlorure de benzoïle décompose l'uréthane avec production d'acide chlorhydrique, d'acide carbonique et d'une belle matière cristallisée, fusible à 163° et dont la formule est représentée par $C^{11}H^{12}Az^2O^4$ (éther benzoïle allophanique).

(A. Kretzschmar, *Deutsch. chem. Gesellsch.* 1875, p. 102).

Acétyluréthane. — Si l'on porte à la température de 110° et en vase clos un mélange d'uréthane et de chlorure d'acétyle, on obtient de l'acétyluréthane, lequel a pour formule:

$$(C^2H^3O)\,AzH.\,CO^2C^2H^5 \text{ ou } \begin{matrix} NH\,(C^2H^3O) \\ | \\ CO-O-C^2H^5 \end{matrix}$$

en même temps qu'il y a formation d'acide chlorhydrique.

L'acétyluréthane peut être encore facilement obtenu en faisant digérer pendant quelques heures à la température de 100° de l'uréthane avec de l'anhydride acétique.

Ce corps se présente sous la forme d'aiguilles, dont le point de fusion est entre 77° et 78°, il est facilement soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans l'éther.

Sous l'action de la potasse alcoolique, l'acétyluréthane est décomposé en carbonate de potassium, acétate d'éthyle et ammoniaque:

$$\begin{matrix} NH-C^2H^3O \\ | \\ CO-OC^2H^5 \end{matrix} + 2\,KOH = C^2H^3O.\,OC^2H^5 + K^2CO^3 + NH^3.$$

Acétyluréthane. Acétate d'éthyle.

(A. Kretzschmar, Mémoire cité.)

Oxaléthyluréthane (oxalocarbamate d'éthyle.)

$$\begin{matrix} NH-CO-CO\,OC^2H^5 \\ | \\ CO-OC^2H^5 \end{matrix}$$

Pour obtenir ce composé, on chauffe l'uréthane au bain d'huile dans un appareil à reflux, avec un léger excès de chlorure d'éthyloxalyle. Le produit de la réaction est impur,

et pour le purifier, on le fait dissoudre dans l'éther, qui par l'évaporation, le laisse déposer en faisceaux brillants d'aiguilles cassantes, fusibles à 45° et solubles dans l'eau, l'alcool et l'éther.

(T. Salomon, *Journ. prakt. Chem.* (2) t. IX, p. 292).

(*Bulletin Soc. Chimiq.*, t. XXII, p. 276).

Nous avons déjà vu précédemment que l'uréthane se combine avec les aldéhydes pour donner naissance à des composés cristallisés, et que cette combinaison est accompagnée d'élimination d'eau ; avec le chloral qui peut être considéré comme de l'aldéhyde trichloré, il y a combinaison mais sans élimination d'eau. Le nouveau produit porte le nom de **chloral uréthane** et s'obtient facilement.

Voici le procédé que nous avons suivi pour préparer ce corps dont les effets physiologiques ont été étudiés par MM. Mairet et Combemale.

Dans une solution aqueuse de chloral, on fait dissoudre de l'uréthane, et à cette solution on ajoute de l'acide chlorhydrique pur et concentré. On abandonne au repos pendant 48 heures. Au bout de ce temps, on voit apparaître au sein de la solution de magnifiques cristaux blancs disposés en feuilles de fougère. On sépare ces cristaux par filtration, on les lave à grande eau et on les fait dissoudre dans un mélange formé d'alcool et d'éther.

Par évaporation des dissolvants, le chloral uréthane se dépose sous la forme de cristaux blancs, disposés en lames. Il est insoluble dans l'eau, très facilement soluble dans l'alcool et dans l'éther. Son point de fusion est à 103°.

Si l'on chauffe du chloral uréthane avec de l'eau et qu'on porte le tout à l'ébullition, ce corps se décompose en chloral et en uréthane.

Butylchloraluréthane. $NH - C^4H^5Cl^3.OH$
$CO - O - C^2H^5$

Cette combinaison se dépose en petits cristaux blancs, fusibles à 123°-125°, lorsqu'on abandonne au repos une solution chlorhydrique de chloral butylique et d'uréthane. L'eau bouillante le décompose de même que le chloraluréthane.

Le brôme forme avec l'uréthane un composé analogue au chloraluréthane, c'est le **Bromaluréthane** qui a pour formule

$$NH.CH.OH.CBr^3.$$
$$CO—OC^2H^5$$

Pour le préparer on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré au mélange fondu de bromal et d'uréthane.

Le liquide ne tarde pas à se prendre en masse; cette masse refroidie est dissoute dans de l'alcool chaud et l'on précipite par l'eau froide. On obtient ainsi du bromal uréthane sous la forme d'un précipité blanc, pulvérulent, fusible à 132°.

L'uréthane donne, avec plusieurs aldéhydes, des composés qui n'ont pas encore été bien étudiés et sont imparfaitement connus.

Nous ne ferons que citer les principaux de ces corps.

L'aldéhyde valérique donne, avec le carbamate d'éthyle, un composé dont le point de fusion est à 126° et dont la formule est la suivante:

$$C^5H^{10}(NHCOOC^2H^5)^2$$

Nous voyons que ce corps correspond à l'éthylidène-uréthane que nous avons étudié précédemment.

Avec le valéro-aldéhyde monochloré et l'uréthane, on obtient un produit chloré qui fond à 130°, plus stable que le composé obtenu avec l'aldéhyde valérique et correspondant au monochloroéthylidène-uréthane.

L'aldéhyde benzoïque s'unit aussi à l'uréthane avec élimination d'eau pour donner naissance à un composé qui a pour formule:

$$C^6H^5—CH\ (NH—CO—O—C^2H^5)^2$$

Pour l'obtenir, on verse dans l'aldéhyde benzoïque une solution d'uréthane; on ajoute de l'acide chlorhydrique concentré et le liquide ne tarde pas à se prendre en masse; en même temps il y a élévation de température.

La combinaison ainsi obtenue se présente sous l'aspect d'une masse cristalline blanche, qui fond à 171°. Si on a soin de ne pas chauffer trop brusquement, elle se sublime sans se décomposer.

Les acides faibles et bouillants la dédoublent en ses deux éléments constitutifs: uréthane et aldéhyde benzoïque.

(Bischoff. *Deutsch. Chem. Gessellsch.* 1874, p. 628).

L'uréthane se combine de la même façon avec l'aldéhyde cinnamique pour former un composé de la formule

$$C^9H^8(NH—CO—O—C^2H^5)^2$$

Le point de fusion de ce nouveau produit n'a pu encore être établi exactement, il est situé entre 135° et 143°.

Avec l'aldéhyde anisique, le corps qui se forme a pour formule:

$$C^7H^7OCH(NH—CO—O—C^2H^5)^2$$

et son point de fusion est à 171°-172°.

Avec le furfurol, l'uréthane se combine d'une manière

analogue et le composé résultant de la combinaison est représenté par la formule suivante :

$$C^4H^3O—CH(NH—CO^2C^2H^5)^2$$

et son point de fusion est à 169°

Sur l'aldéhyde salicylique, l'uréthane ne réagit qu'en présence de l'acide sulfurique ; le résultat de la réaction consiste en une masse poisseuse soluble dans l'alcool.

(Bischoff. *Deutsch. Chem. Gesellsch.* 1874, p. 1078.)

CARBAMATE DE MÉTHYLE OU MÉTHYL-URÉTHANE.

$$CO\begin{matrix}—NH^2\\ \diagdown O—CH^3\end{matrix}.$$

On peut préparer ce corps au moyen de l'un des trois procédés généraux que nous avons indiqués à propos du carbamate d'éthyle.

1° *Procédé de Dumas.* — Action du gaz ammoniac sur le chlorocarbonate de méthyle.

$$CO\begin{matrix}—OCH^3\\ \diagdown Cl\end{matrix} + 2\,NH^3 = CO\begin{matrix}—O—CH^3\\ \diagdown NH^2\end{matrix} + NH^4Cl.$$

Dans ce cas, la réaction est extrêmement vive

2° *Procédé de Cahours.* — Action du gaz ammoniac sur le carbonate de méthyle.

$$CO\begin{matrix}—OCH^3\\ \diagdown OCH^3\end{matrix} + NH^3 = CO\begin{matrix}—OCH^3\\ \diagdown NH^2\end{matrix} + CH^3OH.$$

3° *Procédé de Wurtz.* — Action du chlorure de cyanogène sur l'alcool méthylique.

$$CH^3OH + CNCl + H^2O = CO\begin{matrix}OCH^3\\NH^2\end{matrix}.$$

On fait passer le chlorure de cyanogène gazeux à travers de l'alcool méthylique, auquel on a ajouté un peu d'eau. Tout d'abord, il ne se manifeste aucune réaction ; mais dès que le liquide est complètement saturé, il se produit une réaction des plus vives et une grande quantité de sel ammoniac se dépose. On décante pour séparer la partie liquide et on soumet cette dernière à la distillation. On ne doit recueillir que ce qui passe entre 140° et 190°, température au-delà de laquelle il passe des produits colorés qui doivent être rejetés. Le liquide qui a passé à la distillation, abandonné au repos, laisse déposer, du jour au lendemain, des cristaux de méthyl-uréthane qu'on a soin d'exprimer pour avoir tout à fait purs.

Le carbamate de méthyle cristallise en tables allongées non déliquescentes. Son point de fusion est entre 52° et 55° et son point de solidification est 50°, à la condition qu'il soit bien sec.

Il bout à 177° et sa densité de vapeur est 2,62. Il est fort soluble dans l'eau, mais beaucoup moins soluble dans l'alcool et encore moins dans l'éther.

Si l'on fait agir sur du méthyl-uréthane de l'acide sulfurique étendu, ce corps se décompose ; il y a formation de sulfate d'ammonium, d'alcool méthylique et dégagement d'acide carbonique.

$$CO\begin{matrix}NH^2\\O—CH^3\end{matrix} + SO^4H^2 + H^2O = CH^3O.H + SO^2\begin{matrix}OH\\ONH^4\end{matrix} + CO^2.$$

Si l'on remplace l'acide sulfurique étendu par l'acide sulfurique concentré, le méthyl-uréthane est noirci, et il y a dégagement de gaz sulfureux et de gaz inflammables.

La potasse agit sur le méthyl-uréthane de même que l'acide sulfurique étendu et détermine le même dédoublement.

CARBAMATE DE PROPYLE. — PROPYLURÉTHANE.

$$CO\begin{matrix}-NH^2\\-O-C^3H^7.\end{matrix}$$

On obtient cet uréthane en faisant bouillir l'urée avec de l'alcool propylique normal dans un appareil à reflux. Dans le cas où la réaction ne serait pas complètement terminée, on séparerait le carbamate produit de l'urée qui n'aurait pas été attaquée, par l'éther qui dissout seulement le carbamate de propyle. Le produit ainsi obtenu n'est pas pur, il contient de l'allophanate propylique formé en même temps que lui. On le sépare de ce dernier, en traitant le mélange par une petite quantité d'eau qui ne dissout que le propyluréthane (1).

Le carbamate de propyle se produit également par l'action du chlorocarbonate de propyle sur l'ammoniaque aqueuse, et se dépose en beaux cristaux par l'évaporation spontanée du liquide (2).

Cet éther se présente sous la forme de magnifiques prismes incolores, longs d'un pouce, fusibles à 51°-53° suivant Cahours, et à 50° suivant Rœmer. Il bout à 193°-194°.

(1) Cahours. Compte rendu. Acad. des Sciences, t. LXXVI, p. 1873.
(2) Deutsch. chem. Gesellsch., 1873, p. 1102.

CARBAMATE DE BUTYLE. — BUTYL-URÉTHANE.

$$CO\begin{matrix}-NH^2\\-OC^4H^9\end{matrix}$$

On peut préparer cet uréthane par l'un des trois procédés généraux indiqués plus haut: on l'obtient le plus ordinairement par l'action du chlorure de cyanogène sur l'alcool butylique. On place ces deux corps dans un vase scellé à la lampe et l'on chauffe. La réaction une fois terminée, on soumet le liquide qui en résulte à la distillation. On recueille ce qui passe vers 220°. Ce liquide, par le refroidissement, se prend en une masse cristalline blanchâtre. Cette masse est dissoute dans l'alcool bouillant. Au bout de peu de temps on voit apparaître au sein de la solution alcoolique des cristaux affectant la forme de feuilles nacrées, onctueuses au toucher.

Le carbamate de butyle est insoluble dans l'eau mais facilement soluble dans l'alcool et l'éther. Il est fusible sans altération à une douce chaleur. Soumis à la distillation, il passe sans subir d'altération.

CARBAMATE D'AMYLE OU AMYL-URÉTHANE.

$$CO\begin{matrix}-NH^2\\-OC^5H^{11}\end{matrix}$$

Pour préparer ce corps, on sature de l'alcool amylique par du chlorure de carbonyle. Le résultat de cette action est l'éther amylique de l'acide chlorocarbonique que l'on traite par de l'ammoniaque liquide.

$$CO\begin{matrix}-Cl\\-OC^5H^{11}\end{matrix} + 2\,NH^3 = CO\begin{matrix}-NH^2\\-O-C^5H^{11}\end{matrix} + NH^4Cl.$$

Le mélange se prend en une masse cristalline que l'on lave à l'eau froide pour séparer le sel ammoniac.

L'amyl-uréthane s'obtient aussi en grande quantité en faisant agir le chlorure de cyanogène sur l'alcool amylique. C'est le procédé employé par Wurtz pour obtenir l'uréthane proprement dit. Dans le courant de la réaction, il se dépose du chlorure ammonique et le mélange brunit. On soumet le tout à la distillation et l'on recueille ce qui passe vers 220°.

Le liquide qui a distillé se prend par le refroidissement en cristaux de carbamate d'amyle que l'on obtient purs en les exprimant à la presse entre plusieurs doubles de papier buvard.

Le carbamate d'amyle a son point de fusion à 66° et distille sans altération vers 220°. Il cristallise de sa dissolution dans l'eau bouillante en belles aiguilles soyeuses.

Soumis à la distillation avec de la baryte caustique, le carbamate d'amyle donne naissance à du carbonate de baryum, de l'ammoniaque et de l'alcool amylique.

$$CO\begin{matrix}\diagup NH^2 \\ \diagdown OC^5H^{11}\end{matrix} + Ba(OH)^2 = CO^3Ba + NH^3 + C^5H^{11}OH.$$

Traité par l'acide sulfurique, l'amyl-uréthane se dissout dans ce réactif et peut être précipité par l'eau sans subir aucune altération. Mais si l'on vient à chauffer la dissolution de carbamate d'amyle dans l'acide sulfurique, le premier de ces deux corps est transformé en acide amyl-sulfurique, en même temps qu'il y a production de sulfate d'ammoniaque, d'anhydride carbonique et de gaz sulfureux.

PHYSIOLOGIE.

Des différents corps que nous venons d'étudier au point de vue chimique, nous ne retiendrons pour l'étude physiologique que l'uréthane et le chloral-uréthane.

Le premier a été l'objet de nombreuses recherches de la part des auteurs, et nous avons été à même d'étudier le second en le préparant pour le *Laboratoire de la clinique des maladies mentales et nerveuses.*

Les autres composés de l'uréthane et les corps qui font partie de la même famille n'ont pas encore été suffisamment étudiés et n'ont reçu aucune application thérapeutique.

Du reste nous n'avons pas la prétention de faire ici, avec toute la compétence que le sujet comporterait, l'exposé des propriétés physiologiques et thérapeutiques de ces corps.

On trouve dans un excellent travail récemment publié sur ce sujet par MM. Mairet et Combemale (1) tous les renseignements désirables. C'est d'ailleurs dans leur laboratoire que nous avons été admis à voir la plupart de leurs expériences, et c'est aussi à leur bienveillance que nous devons le relevé de quelques-unes.

(1) Recherches sur l'action physiologique et thérapeutique de l'uréthane. Mairet et Combemale, *Montpellier médical*, mai et juin 1886.

HISTORIQUE.

Parmi les auteurs qui ont étudié l'action physiologique de l'uréthane, nous citerons Schmiedeberg, Rumpf, Éloy Takahaschi, Mairet et Combemale, Chansou.

Schmiedeberg (1) en 1884, en étudiant les rapports de la constitution atomique de certains corps avec leur puissance narcotique, découvre les propriétés hypnotiques de l'uréthane chez le chien, la grenouille et le lapin.

Les effets obtenus se limitent à peu près exclusivement au sommeil,

Puis Rumpf (2) trouve que l'uréthane abaisse moins le chiffre de la respiration que la paraldéhyde et le chloral, et que le sang de l'animal intoxiqué par l'uréthane fournit une moins grande quantité d'acide carbonique.

Éloy (3) chez le lapin note la chute de la température et la diminution des mouvements respiratoires. « L'animal, dit-il, tombe dans la torpeur, s'engourdit, chancelle, s'abat sur le flanc et dans cet état cataleptiforme, conserve la position qu'on lui impose. » Il constate en même temps que si l'uréthane est un puissant hypnotique, il ne possède guère de propriétés analgésiques.

Chez les cobayes les mêmes effets généraux surviennent, et localement c'est par l'altération des poils et leur chute, des

(1) Schmiedeberg. De l'action pharmacologique et des usages thérapeutiques de quelques éthers de l'acide carbamique, *in Arch. für exper. path. und pharm.* 1885, IV.
(2) Rumpf. *Arch. für physiologie*, t. XXXIII, p. 538.
(3) Ch. Éloy. Un nouvel hypnotique, l'éthyl-uréthane, *in Union médicale*, 14 mars 1886.

eschares très vivaces que se traduit l'action de l'uréthane.

Takahaschi (1) étend à toute la série des uréthanes l'action hypnotique du carbamate d'éthyle.

Mairet et Combenale (2) font une étude complète du sujet, et c'est du reste le résumé de leur remarquable travail que nous donnerons ici.

Coze (3) (de Nancy) signale à l'Académie de Médecine que l'uréthane serait un des plus puissants antagonistes de l'empoisonnement par la strychnine.

Le Dr Chansou (4) enfin confirme les dires de Coze et contrôle les travaux de Mairet et Combemale.

L'action thérapeutique de l'uréthane a été étudiée par Jaksch à Vienne, Jolly à Strasbourg, Sticker en Allemagne. Saundby et Myrtle en Angleterre, Huchard, Eloy, Mairet et Combemale, et Chansou en France.

Les maladies les plus diverses ont été reconnues justiciables de cet agent thérapeutique, quand il s'est agi de procurer le sommeil; il semblait toutefois que le succès dans l'emploi de l'uréthane était plus considérable dans les cas d'insommie liés à des maladies cardiaques. L'insommie si fréquente dans les maladies nerveuses psychiques ou organiques devait être la pierre de touche de l'uréthane; aussi c'est dans les asiles d'aliénés à Vienne et à Montpellier, que Jaksch et Mairet et Combenale (5) ont donné des indications précises pour l'administration de cet agent.

(1) Takahaschi. *Centralblatt für Klinische Médizine* 1885, p. 884.

(2) Mairet et Combenale, Recherches sur l'action physiologique de l'uréthane. Soc. Biologie, 13 et 20 mars 1886.

(3) Coze, Acad. de Médec. 20 mars 1886 et *Bull. Thérapeutique*, 20 avril 1886.

(4) Chansou, Contribution à l'étude des propriétés physiologiques et thérapeutiques de l'uréthane. Thèse Montpellier, juillet 1886.

(5) Mairet et Combenale, Recherches sur l'action thérapeutique de l'uréthane. Acad. des Sciences, 5 avril 1886.

Jaksch (1) le donne avec succès dans la manie même chronique. Mairet et Combenale dans le même cas obtiennent les mêmes succès et en donnent l'explication, en reportant à la uécessité d'une altération de la nutrition générale les effets hypnotiques obtenus par l'administration du carbamate d'éthyle.

Sticker l'emploie dans les maladies du cœur, la phtisie, Saundby a recours à l'uréthane dans les mêmes cas, Myrtle le donne aux rhumatisants et Huchard généralise son emploi et l'étend à toutes les insomnies.

Eloy le dirige surtout contre les maladies nerveuses organiques, et Chansou obtient de bons résultats chez des enfants atteints d'incontinence d'urine.

Enfin en Angleterre dans un cas de tétanos, en appliquant les théories du professeur Coze, on n'a eu qu'à se louer de l'emploi de l'uréthane.

Tous ces auteurs sont unanimes à déclarer que le carbamate d'éthyle n'est pas un médicament de la douleur, c'est seulement un médicament de l'insomnie.

Quant au chloral-uréthane il n'a pas d'historique physiologique ou thérapeutique; nous savons toutefois que les expériences entreprises au laboratoire de la clinique des maladies mentales et nerveuses ont conduit MM. Mairet et Combemale à des conclusions qui seront très prochainement publiées, conclusions qu'avec leur bienveillance ordinaire, ils nous ont autorisé à rapporter.

(1) Jaksch, Communication au 58e Congrès des Médecins et Naturalistes allemands. Strasbourg, septembre 1885.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DE L'URÉTHANE.

Nous empruntons au travail de MM. Mairet et Combemale le résumé de l'action physiologique de cet agent.

«L'uréthane porte son action sur le système musculaire, sur les appareils respiratoire, circulatoire, digestif, urinaire, sur la température, la nutrition, la sensibilité et les centres nerveux.

»Le *système musculaire* est un des systèmes les plus constamment atteints. Si à faible dose on ne trouve que de la fatigue musculaire, parfois avec titubations, à dose plus élevée, on observe un état parétique qui peut rester limité au train postérieur ou atteindre l'ensemble du système et devenir très intense, sans toutefois être complet et en prédominant toujours dans l'arrière-train. A cette paralysie, peuvent s'ajouter à haute dose des accidents convulsifs à forme tétanique limités et ne se produisant que sous l'influence de provocations extérieures, ou généralisés et spontanés.

»A faible dose, l'*appareil respiratoire* n'est pas atteint; à dose plus élevée, existent au contraire des modifications portant sur le rhythme et la fréquence, la respiration devient lente, difficile; les inspirations sont amples, l'expiration se fait en plusieurs temps, il y a du cornage, etc. Ces modifications sont d'autant plus profondes que la dose est plus considérable.

»A faible dose, le *circulation* est influencée; le pouls se ralentit, la pression artérielle augmente et des congestions se portent vers l'encéphale, rougeur de la face, larmoiement, vertiges; à haute dose, nos recherches ne sont pas suffisam-

ment complètes pour nous permettre de nous prononcer sur les modifications circulatoires produites.

» L'*appareil digestif* reste muet lorsque les doses sont faibles, même lorsque l'uréthane est administré par la voie stomacale. A doses élevées, il y a hypersécrétion des glandes salivaires et des glandes lacrymales, et parfois l'on constate un peu de diarrhée ; à doses toxiques, on peut observer des nausées et des vomissements spumeux et bilieux.

» A faibles doses, et surtout lorsque l'uréthane est administré par la voie stomacale, la *quantité d'urine* est augmentée. Cette urine présente, au point de vue de ses divers caractères, les caractères de l'urine polyurique. A haute dose et même à dose moyenne, par la voie hypodermique, l'uréthane n'augmente plus la quantité d'urine rendue, il semble même la diminuer.

» La *température centrale* baisse d'une manière générale, et cela de quelques dixièmes à 3° suivant les doses. Cette chûte de la température est d'ordinaire primitive ; parfois, cependant on peut remarquer, comme dans les injections intra-veineuses, une augmentation de quelques dixièmes suivies bientôt de l'abaissement.

» A dose élevée, l'uréthane atteint profondément la *nutrition ;* l'alimentation ne se fait plus, l'animal dépérit et l'hémoglobine fléchit sensiblement ; à doses physiologiques, semblable atteinte n'existe plus, et, fait important à noter au point de vue pratique, lorsqu'on administre à un animal, pendant plusieurs jours consécutifs, de l'uréthane, on ne constate aucun trouble nutritif et l'alimentation est régulière, excepté les cas où l'animal est dans le coma.

» Les *sens spéciaux et la sensibilité générale* sont conservés ; toutefois, il est un fait qui semblerait indiquer l'émoussement de la sensibilité cutanée ; lorsque l'on sacrifie un chien plongé dans le sommeil produit par l'uréthane, la section

de la peau n'est pas ressentie, tandis que l'animal se débat dès que le couteau arrive sur la masse musculaire. Notons, à propos de la sensibilité, que l'uréthane en injection hypodermique est peu douloureux et ne provoque qu'une irritation locale peu intense non suivie d'abcès, excepté lorsque le dissolvant est l'alcool.

»Les pupilles sont dilatées.

»Du côté du *système nerveux central*, l'uréthane produit, à hautes doses, du coma précédé d'un léger et passager état de somnolence; à des doses moins élevées, l'action de l'huréthane sur les centres nerveux se traduit par un sommeil qui offre certaines particularités sur lesquelles il est bon de revenir.

»Lorsque la dose d'uréthane est faible, le sommeil est léger, la moindre excitation, le moindre bruit anormal le fait cesser; mais l'animal réveillé se rendort aussitôt. Lorsque la dose est plus forte, le sommeil devient plus profond; cependant, il n'atteint jamais l'intensité de celui que produisent certaines substances, le chloral, par exemple; les excitations périphériques un peu intenses le font toujours cesser, mais, comme tout à l'heure, aussitôt réveillé, l'animal se rendort.

»Lorsque aucune excitation périphérique ne se produit, le sommeil continue pendant plusieurs heures, interrompu seulement par des sensations que font naître les besoins naturels (miction, défécation, etc.) La durée de ce sommeil est variable, mais même à faible dose, elle atteint facilement six à sept heures, et à dose forte, le lendemain de l'administration, l'animal sommeille encore. Lorsque la dose est élevée, ce sommeil s'accompagne de troubles plus ou moins graves du côté de la respiration et du système musculaire, surtout chez le cobaye et le lapin; lorsque la dose est plus faible, ces troubles n'existent pas, et avec un peu de fatigue

musculaire, le sommeil est le seul effet visible que semble produire l'uréthane. A ce point de vue donc, nos expériences nous amènent aux conclusions qu'ont déjà formulées d'autres auteurs: *l'uréthane est un hypnotique.*

»Connaissant les effets physiologiques de l'uréthane, voyons les lésions auxquelles il donne lieu après la mort.

»A l'autopsie des animaux qui ont succombé à l'action toxique de l'uréthane, nous constatons: du côté du *système nerveux*, congestion passive et active de la pie-mère qui recouvre le cerveau, tantôt à la convexité, tantôt à la base; congestion des méninges qui recouvrent la protubérance et le bulbe; suffusions sanguines dans les mailles de la pie-mère en différents points du cerveau, congestion du plexus choroïdien; sur les coupes du cerveau, congestion généralisée de substances grise et blanche, plus marquée à l'arrière et des noyaux à la base.

»Du côté de l'*appareil pulmonaire*, congestion pouvant s'accompagner de points hémorrhagiques sous la plèvre et dans le parenchyme pulmonaire.

»Du côté du *cœur*, suffusions péricardiques et endocardiques; sang noir.

»Le *foie* est congestionné, avec ou sans marbrures extérieures; il en est de même des *reins* dans leurs deux substances qui peuvent être enflammées.

»L'*estomac*, l'*intestin*, la *rate* et le *pancréas* ne présentent aucune altération.

»En résumé, congestions sanguines avec suffusions ou petites hémorrhagies du côté du cerveau, du poumon, du cœur, du foie, des reins : telles sont les lésions qu'on constate chez les animaux qui ont succombé à l'action de l'uréthane. Cette substance semble donc agir à la manière des poisons irritants, et des poisons irritants d'une certaine énergie, quoique les injections hypodermiques d'uréthane dissous dans l'eau ne

nous aient donné que des troubles locaux inflammatoires peu intenses.»

Les précédents auteurs n'avaient pas parlé de l'action antagoniste de l'uréthane et de la strychnine. Dans sa thèse, M. Chansou (1) fournit 13 expériences à l'appui des assertions du professeur Coze, il en conclut que « l'uréthane pris, soit par voie stomacale, soit en injections hypodermiques, supprime les attaques convulsives determinées par la strychnine. Suivant la susceptibilité de l'animal à la strychnine, il faut des doses plus ou moins fortes d'uréthane pour détruire l'effet de son antagoniste.

»L'action paralysante de la strychinne n'est nullement influencée par l'uréthane ; la plupart des chiens que nous avons expérimentés avaient des troubles parétiques des membres postérieurs plus intenses qu'avec l'une quelconque des deux substances seules.

»Les grenouilles arrivaient beaucoup plus vite à la résolution musculaire. Un autre fait intéressant est le suivant: l'uréthane paraît s'éliminer plus rapidement que la strychnine.

»Le chloral, dans les quelques expériences où nous l'avons comparé à l'uréthane, comme antagoniste de la strychnine, nous a paru bien inférieur à ce point de vue; en outre, il a donné lieu par lui-même à des phénomènes beaucoup plus graves : cela vient certainement de ce que le chloral agit d'abord sur le cerveau et détermine du côté de l'encéphale des troubles graves avant d'étendre son action à la moelle seule influencée par la strychnine.

»Rappelons-le enfin, tandis que l'uréthane et la strychnine administrés seuls font dilater la pupille, associés ils la font au contraire contracter fortement.»

(1) Chansou. Contribution à l'étude des propriétés physiologiques et thérapeutiques de l'uréthane. — Thèse de Montpellier, 86, p. 52.

Quant aux actions thérapeutiques de l'uréthane, nous sommes incompétents pour les exposer, et nous renvoyons à l'historique de la question.

ACTION PHYSIOLOGIQUE DU CHLORAL-URÉTHANE.

De l'expérience type suivante, que nous puisons dans le registre du *laboratoire de la clinique des maladies nerveuses et mentales*, on peut conclure que les lésions trouvées à l'autopsie sont les mêmes qu'avec l'uréthane, que les symptômes seuls diffèrent dans leur expression capitale, le sommeil. Ce sommeil est d'une importance et d'une constance moindre qu'avec l'uréthane, les effets toxiques, au contraire, sont plus considérables.

Expérience N° 1.— Cobaye pesant 385 gr., on injecte, dissous dans, 1 gr. d'alcool, 0 gr. 12 de chloral-uréthane, soit 0 gr. 34 par kilogr. d'animal.

Quart d'heure après, paralysie de l'arrière-train, réactions plus lentes.

Demi-heure après résolution musculaire et convulsions généralisées, respiration difficile, abdominale, réactions nulles, yeux demi-clos.

Une heure après, résolution considérable, inertie musculaire, plus de convulsions, bouche entr'ouverte, pas d'odeur de l'haleine, pas de déjections, respiration lente et expiration brusque ; réflexes cutanés ou sensoriels très lents.

Une heure et demie après, réapparition de mouvements convulsifs isolés, moindre résolution, coma profond, refroidissement périphérique.

Trois heures après, résolution musculaire disparaissant peu à peu, retour de la sensibilité, tentatives pour se mettre sur son séant, déjections abondantes, sommeil interrompu par la moindre excitation, yeux bien fermés.

Quatre heures après, ahurissement, station debout, frissons, plus de sommeil, respiration encore difficile.

Six heures après, retour à l'état normal.

Trois jours après, après une perte de poids de 60 gr., l'animal meurt.

A l'*autopsie*, tout l'encéphale est fortement congestionné, les poumons sont infiltrés de points hémorrhagiques, le cœur est rempli de caillots agoniques, le foie et la substance corticale des reins sont fortement congestionnés, l'épiploon et la substance médullaire des reins sont moins congestionnés.

En résumé, le système encéphalo-rachidien et les portes de sortie sont profondément atteintes, le sommeil produit est faible, les altérations organiques sont profondes. Malgré les analogies évidentes, l'uréthane reste moins toxique, aussi celui-ci doit-il être conservé dans la thérapeutique, tandis que le chloral-uréthane doit en être rejeté.

PHARMACOLOGIE.

Après l'étude qui précède, nous sommes fixés sur la valeur hypnotique de l'uréthane ; nous avons vu en effet que le chloral, la belladone, l'opium, le bromure de potassium, l'hypnone, ont des contre-indications formelles à leur administration. Pour l'uréthane il ne semble pas en être de même, car il n'y a peut-être pas de maladies accompagnées d'insomnie dans lesquelles on ne l'ait employé avec succès.

A part ces avantages de grande valeur, mais purement thérapeutiques, nous devons en noter d'autres qui intéressent plus directement le pharmacien ; nous voulons parler de sa facile administration due à deux de ses propriétés physiques, sa facile solubilité, et son manque de saveur. Ce sont là en effet deux propriétés que l'on n'est pas habitués à rencontrer dans les autres hypnotiques et qui contribuent pour une bonne part aux succès de l'uréthane.

Nous ne reviendrons pas sur ces deux propriétés physiques qui ont été étudiées en leur temps. Nous nous contenterons ici de donner quelques formules généralement employées pour l'administration de cet agent et les doses qui ont été données.

Potion (Huchard).

Eau distillée de tilleul.....	40	grammes.
Sirop de fleurs d'oranger..	20	—
Uréthane.....	4	—

Prendre cette potion en une seule fois, le soir avant de se coucher.

Solution (Huchard)

Eau distillée.....	100 grammes.
Uréthane.....	20 —

Lorsque le médicament doit être administré pendant plusieurs jours de suite, la solution précédente est préférable, car elle entretient le malade sous une influence dormitive assez marquée; on en prend 3 ou 4 cuillerées à café le soir dans une infusion chaude.

Potion (Mairet et Combemale).

Uréthane.....	2 à 5 gr.
Sirop simple.....	30 gr.
Ess. de citron.....	3 gouttes.
Eau.....	90 gr.

Telle est la forme sous laquelle pendant longtemps nous avons administré l'uréthane à l'asile des aliénés.

Solution (P. Vigier).

Eau distillée.....	100 gr.
Uréthane.....	10 gr.

ce qui fait 0 gr. 50 par cuiller à café ou 1 gr. par cuiller à dessert.

On ajoute cette solution à un breuvage quelconque, l'uréthane ayant un goût très supportable.

Potion (P. Vigier).

Uréthane.....	4 gr.
Sirop de menthe ou d'éther....	30 gr.
Eau.....	100 gr.

A prendre en une ou deux fois le soir en se couchant.

M. Brousse, professeur-agrégé à la faculté de Médecine de Montpellier, formule la solution suivante:

Uréthane.....	3 gr.
Eau de tilleul.....	30 gr.

A prendre le soir en une seule fois.

M. Chansou recommande la formule suivante:

Uréthane.....	2 gr.
Eau de laitue.....	40 gr.
Sp.-fl. orang.....	20 gr.

A prendre toujours en une seule fois.

On voit que ces potions, toutes très simples, ne diffèrent que par la façon dont elles sont aromatisées.

On voit de même, que tous les auteurs s'accordent à donner l'uréthane à la dose de 2 à 5 grammes à prendre en une seule fois; c'est là une règle dont les praticiens ne doivent jamais se départir dans l'administration de cet agent et des autres hypnotiques.

Les doses varient suivant les auteurs de 0,50 à 5 gr; c'est ainsi que nous voyons Jaksch la donner à 0,50, Huchard et Mairet et Combemale arriver jusqu'à 5 grammes. Les effets produits par l'administration de l'uréthane au-dessus de

2 grammes sont toujours les mêmes: un sommeil calme, réparateur, sans cauchemar, sans troubles au réveil.

La voie la plus habituelle pour ne pas dire la voie unique, est la voie stomacale. La tolérance du tube digestif à l'égard de l'uréthane, justifie du reste pleinement cette façon de procéder.

Nous rejetons absolument la voie hypodermique, non pas qu'il y ait à craindre des accidents consécutifs à la piqûre, mais à cause de la douleur, quelque faible qu'elle soit.

FIN.

Permis d'imprimer:
Pour le Recteur en congé,
Le Doyen de la Faculté de droit délégué,
VIGIÉ.

Vu:
Pour le Directeur en congé,
L'Assesseur délégué,
PLANCHON.

LISTE DES PRÉPARATIONS

Uréthane.

Chloral-uréthane.

Bromal-uréthane.

Urée.

Nitrate d'urée.

Alcool.

Éther.

Cyanure de mercure.

Acide chlorhydrique.